



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 109 522⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁶ A 61 M 1/36//B 01 J 20/24

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96116004/14, 01.08.1996

(46) Дата публикации: 27.04.1998

(56) Ссылки: SU 1684616 А (Московский НИИ туберкулеза, Институт химической физики, Государственный НИИ химии и технологии элементоорганических соединений, Запорожский центр научно-технического творчества молодежи "ВЕДА"), 31.03.89, G 01 N 1/28. RU 2059425 С (Общество с ограниченной ответственностью "Элементоорганика"), 29.03.93, B 01 J 20/22. RU 2063801 С (Научно-производственная фирма "Акваинэль"), 16.11.92, B 01 J 20/24.

(71) Заявитель:
Кутушов М.В.,
Комиссарова Л.Х.,
Глухоедов Н.П.,
Клепиков А.П.,
Абидов М.Т.

(72) Изобретатель: Кутушов М.В.,
Комиссарова Л.Х., Глухоедов Н.П., Клепиков
А.П., Абидов М.Т., Жиллов В.Х.

(73) Патентообладатель:
Кутушов Михаил Владимирович,
Глухоедов Николай Прохорович

(71) Заявитель (прод.):
Жиллов В.Х.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОГО КОМПОЗИТА ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение предназначено для получения магнитоуправляемого композита для биомедицинских целей. Высокодисперсный порошок Ferrum reductum подвергают фракционированию в потоке инертного газа со скоростью 0,02 - 1,00 м/с в интервале напряженности магнитного поля 10 - 10³ А/м. Затем частицы железа подвергают термической обработке при 1000 -

1500°С в потоке инертного газа, содержащего микрочастицы угля и/или окиси кремния, и/или окиси алюминия. После чего поверхность частиц ферросорбента покрывают биологически активными соединениями - пищевыми белками или декстраном, или лекарственными препаратами, или антителами. 3 з.п.ф-лы, 1 табл.

RU 2 109 522 C1

RU 2 109 522 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 109 522** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 M 1/36//B 01 J 20/24**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96116004/14, 01.08.1996

(46) Date of publication: 27.04.1998

(71) Applicant:
Kutushov M.V.,
Komissarova L.Kh.,
Glukhoedov N.P.,
Klepikov A.P.,
Abidov M.T.

(72) Inventor: Kutushov M.V.,
Komissarova L.Kh., Glukhoedov N.P., Klepikov
A.P., Abidov M.T., Zhilov V.Kh.

(73) Proprietor:
Kutushov Mikhail Vladimirovich,
Glukhoedov Nikolaj Prokhorovich

(71) Applicant (cont.):
Zhilov V.Kh.

(54) **METHOD OF PRODUCING MAGNETIC-OPERABLE COMPOSITE FOR BIOMEDICAL AIMS**

(57) Abstract:

FIELD: inorganic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: highly dispersed powder Ferrum
reductum is subjected for fractionation in
inert gas flow at the rate 0.02-1.00 m/s at
the range of magnetic field intensity
10-10³ A/m. Then iron particles are
subjected for thermic treatment at 1000-1500

C in inert gas flow containing
microparticles of carbon and/or silicon
oxide, and/or aluminium oxide. Then surface
of ferrosorbent particles is covered with
biologically active compounds - food
proteins or dextran, or drugs, or
antibodies. EFFECT: improved method of
producing. 4 cl, 1 tbl

RU 2 109 522 C1

RU 2 109 522 C1

Изобретение относится к физико-химической медицине, в частности к способу получения сорбентов, предназначенных для медико-биологических исследований и клинической практики.

Известны способы получения сорбентов на основе углеводов, окислов кремния, алюминия и их модификаций, синтетических смол и их производных [1].

Однако использование в клинике полученных этими способами сорбентов связано с одномоментным выведением из организма большого количества крови (200-400 мл), что ограничивает применение этих сорбентов для некоторых категорий больных. Другим недостатком использования этих сорбентов, как "in vivo", так и "in vitro" является их низкая сорбционная емкость по отношению к токсинам.

Использование магнитоуправляемых композитов в качестве сорбентов позволит снизить до 25-80 мл³ объем одномоментно выводимой из организма крови за счет использования специального магнитного сепарирующего устройства, позволяющего осуществлять дозированный ввод и вывод сорбента в процессе гемосорбции.

Наиболее близким к предлагаемому способу получения и по биомедицинскому назначению является магнитоуправляемый сорбент на основе железа - ферросорбент, получаемый плазмохимическим способом и представляющий собой частицы железа со средним размером 50-100 Å и предназначенный для диагностики туберкулеза [2].

Недостатком ферросорбента, получаемого плазмохимическим способом, и композита на его основе, является принципиальная невозможность их использования "in vivo" и "in vitro" из-за малых размеров частиц, что обуславливает низкие значения магнитной восприимчивости этих частиц, в связи с чем для выведения их из биологических сред требуется применение магнитных полей 1-3 Тл. В соответствии с медико-санитарными нормами допустимо наложение магнитных полей на биологические объекты, в частности кровь, в пределах 30-80 мТл [3].

Другим недостатком плазмохимического способа получения ферросорбента является невозможность химической модификации поверхности частиц сорбента в процессе синтеза, что ограничивает функциональные возможности использования этого сорбента для удаления токсинов, особенно средне- и высокомолекулярных.

К недостаткам способа получения феррочастиц следует также отнести высокую энергоемкость, трудоемкость, необходимость использования сложного, дорогостоящего оборудования.

Задачей данного изобретения является получение магнитоуправляемого композита определенного химического состава с размером частиц 0,5-2,5 мкм и магнитной восприимчивостью 130-180 еми/г, сепарируемых в магнитных полях напряженностью до 100 мТл, расширение функциональных возможностей метода и эффективности при удалении низко-, средне- и высокомолекулярных токсинов, микрофлоры и ретровирусов "in vivo" и "in vitro".

Поставленная задача решается тем, что в способе получения магнитоуправляемого композита для биомедицинских целей путем термической обработки порошка железа Ferrum reductum порошок железа предварительно подвергают фракционированию в интервале скоростей газового потока 0,02-1,00 м/с и в интервале напряженности магнитного поля $10 \cdot 10^{-3}$ А/м с выделением частиц железа размером 0,5-2,5 мкм, а термическую обработку осуществляют при 1000-1500°C в потоке инертного газа, содержащего частицы модифицирующих добавок с последующим покрытием поверхности частиц биологически активными соединениями, причем обработку частиц железа проводят в присутствии окислов кремния, и/или алюминия, и/или углерода, а частицы ферросорбента покрывают пищевыми белками, или декстраном и лекарственными препаратами, или антителами.

Способ осуществляют следующим образом.

Высокодисперсный порошок железа (Ferrum reductum) подвергают фракционированию в потоке инертного газа со скоростью 0,02-1,00 м/с и в интервале напряженности магнитного поля $10 \cdot 10^{-3}$ А/м для выделения фракций определенного гранулометрического состава (0,5-2,5 мкм). После чего частицы железа подвергают термической обработке при 1000-1500°C в потоке инертного газа, содержащего микрочастицы угля и/или окиси кремния, и/или окиси алюминия, которые осаждаются на поверхности частиц железа. Полученные предлагаемым способом частицы железа и композиты железо-уголь перед контактом с кровью покрывают пищевыми белками или декстраном для снижения травматизации форменных элементов крови. При этом несколько снижается сорбция низкомолекулярных токсинов (на 10-12%), однако возрастает сорбция высокомолекулярных токсинов (гемопротеиды). Покрытие частиц ферросорбента или железоугольного композита альбумином (пищевым) осуществляют путем озвучивания смеси сорбента и альбумина на УЗ-диспергаторе с последующим нагреванием до 120°C и охлаждением до комнатной температуры. Покрытие частиц ферросорбента желатином или декстраном осуществляют также методом озвучивания суспензии частиц с последующим отверждением покрытия формалином и отмывкой водой полученных капсул. Для уничтожения патогенной микрофлоры и ретровирусов и для удаления антигенов осуществляют модификацию поверхности железоугольного композита лекарственными препаратами и антителами. Модификацию лекарственными препаратами проводят методом физической сорбции в физиологическом растворе при 40°C. При использовании порошка ферросорбента посадку лекарственных препаратов осуществляют методом капсулирования. Модификацию поверхности частиц ферросорбента или железоугольного композита для последующей посадки антител осуществляют путем покрытия частиц альбумином или декстраном с последующей

активацией глутаровым альдегидом или периодатом натрия.

Предлагаемым способом получены феррочастицы, железоугольные композиты и композиты железо-силикагель с размером частиц 0,5-2,5 мкм, намагниченностью 130-180 еми/г. Магнитная сепарация полученных композитов осуществима в полях напряженностью ≤ 100 мТл.

Изучена сорбционная эффективность различных типов композитов по отношению к низко-, средне- и высокомолекулярным веществам. В качестве модели низкомолекулярных веществ использовали фенобарбитал натрия, в качестве среднемолекулярных - витамин В₁₂, в качестве высокомолекулярных - гемоглобин.

Сорбция веществ на магнитоуправляемых композитах проводилась в физиологическом растворе при 37°C при перемешивании в течение 15 с. Сепарацию композитов проводили в поле самарий-кобальтового магнита напряженностью 100 мТл.

Пример 1. В качестве сорбента использовали высокодисперсное железо со средним размером частиц 0,5-1,5 мкм, магнитная восприимчивость 130 еми/г.

Пример 2. В качестве сорбента использовали железоугольный композит со средними размерами частиц 0,5-2,0 мкм, магнитная восприимчивость 157 еми/г.

Пример 3. В качестве сорбента использовали композит железо-силикагеля со средним размером частиц 1,0-2,5 мкм, магнитная восприимчивость 180 еми/г.

Значения сорбционной эффективности изученных композитов представлены в таблице.

Сравнение результатов сорбционной эффективности магнитоуправляемых композитов с имеющимися в литературе данными [1, 4, 5] показывает, что эффективность магнитоуправляемых композитов по сорбции низко- и высокомолекулярных веществ на 30-50% выше известных типов сорбентов, а по сорбции среднемолекулярных веществ соответствует или несколько превышает имеющиеся данные. Наиболее

перспективным по эффективности сорбции и гемосовместимости является железосиликагелевый композит, не требующий специального покрытия.

Литература

- 5 1. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г., Селективные гемосорбенты, -М.: Медицина, 1989.
2. Авт. св. N 1684616, опубл. 15.10.91., Б.И. N 38.
- 10 3. Кутушов М.В., Автореф. дисс. канд.мед.наук, М., 1990.
4. Проблемы технического обеспечения и клинического применения гемосорбции и лимфосорбции. Ленинград. 1984, с. 33-39.
- 15 5. Терновой К.С., Сорбционная детоксикация в хирургической практике, Киев, 1985, с. 102-108.

Формула изобретения:

1. Способ получения магнитоуправляемого порошка для биомедицинских целей, включающий термическую обработку, отличающийся тем, что порошок железа *Ferrum reductum* предварительно подвергают фракционированию в интервале скоростей газового потока 0,02 - 1,00 м/с и в интервале напряженности магнитного поля $10 - 10^3$ А/м с выделением частиц железа размером 0,5 - 2,5 мкм, а термическую обработку осуществляют при температуре 1000 - 1500°C в потоке инертного газа, содержащего частицы модифицирующих добавок, с последующим покрытием поверхности частиц биологически активными соединениями.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве модифицирующих добавок используют окислы кремния, и/или окислы алюминия, и/или углерод.
3. Способ по пп.1 и 2, отличающийся тем, что в качестве биологически активных соединений используют пищевые белки или декстран.
4. Способ по пп.1 и 2, отличающийся тем, что в качестве биологически активных соединений используют лекарственные препараты или антитела.

45

50

55

60

Сорбционная эффективность магнитоуправляемых сорбентов

Пример №	Тип сорбента	Сорбируемые вещества		
		Сорбция, % ($M \pm m$)		
		Фенобарбитал Na	Витамин B ₁₂	Гемоглобин
1	Высокодисперсное железо	70,4 \pm 9,3	11,1 \pm 3,4	32,3 \pm 8,9
2	Железо-уголь	40,0 \pm 5,6	23,2 \pm 6,1	46,7 \pm 7,8
3	Железо-силикагель	85,7 \pm 11,2	33,9 \pm 7,5	36,9 \pm 8,6

RU 2109522 C1

RU 2109522 C1